

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-523393

(P2003-523393A)

(43) 公表日 平成15年8月5日(2003.8.5)

(51) Int.Cl. <sup>1</sup>	識別記号	F I	チーワート* (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
31/522		31/522	4 C 0 8 6
31/65		31/65	
A 6 1 P 11/00		A 6 1 P 11/00	
11/06		11/06	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-561326(P2001-561326)  
 (86) (22) 出願日 平成13年2月26日(2001.2.26)  
 (85) 翻訳文提出日 平成14年8月19日(2002.8.19)  
 (86) 国際出願番号 P C T / G B 0 1 / 0 0 8 1 4  
 (87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 6 2 2 6 1  
 (87) 国際公開日 平成13年8月30日(2001.8.30)  
 (31) 優先権主張番号 0 0 0 4 5 3 1 . 0  
 (32) 優先日 平成12年2月25日(2000.2.25)  
 (33) 優先権主張国 イギリス (GB)

(71) 出願人 アラキス リミテッド  
 イギリス国 シービー10 1 エックスエル  
 エセックス, エヌアール サフラン ウ  
 ォールデン, リトル チェスターフォード,  
 チェスターフォード リサーチ パー  
 ク  
 (74) 代理人 弁理士 小栗 昌平 (外4名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 呼吸器疾患治療用マトロプロテイナーゼ阻害剤

## (57) 【要約】

組織破壊を伴う呼吸器疾患治療用薬剤を製造するための化合物の使用であって、該化合物は酵素分析において濃度100  $\mu$ M以下で、MMP1またはMMP2またはMMP8またはMMP9を50%以上阻害する阻害活性を示し、かつ、100  $\mu$ MでCOPD肺組織中でMMP1またはMMP2またはMMP8またはMMP9を未治療濃度の50%以下にまで下方制御する。

(2)

特表2003-523393

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 組織破壊を伴う呼吸器疾患治療用薬剤の製造のための化合物の使用であって、該化合物は酵素分析において濃度 $100\mu\text{M}$ 以下で、MMP1、MMP2、MMP8又はMMP9を50%以上阻害する阻害活性を有し、かつ、 $100\mu\text{M}$ で、COPD肺組織中でMMP1、MMP2、MMP8又はMMP9を未治療濃度の50%以下まで下方制御する、前記使用。

【請求項2】 組織破壊を伴う呼吸器疾患治療用薬剤製造のための化合物の使用であって、該化合物は毎日1回、 $100\text{mg}$ を繰り返し投与した後、COPD喀痰のTIMP-1を未治療濃度の200%以上にまで上方制御する、酵素分析において濃度 $100\mu\text{M}$ 以下で、MMP1またはMMP2またはMMPまたはMMP9を50%以上阻害する阻害活性を有する、前記使用。

【請求項3】 前記化合物が請求項1記載の活性および請求項2記載の活性を有する、組織破壊を伴う呼吸器疾患治療用薬剤製造のための化合物の使用。

【請求項4】 組織破壊を伴う呼吸器疾患治療用薬剤製造のためのテトラサイクリン系抗生物質の使用。

【請求項5】 組織破壊を伴う呼吸器疾患治療用薬剤製造のためのテトラサイクリン化合物の使用であって、該化合物はドキシサイクリン、ミノサイクリンまたは哺乳動物系でメタロプロテイナーゼ阻害活性を示し、かつ、実質的に抗菌活性を示さない化学変性テトラサイクリンである、前記使用。

【請求項6】 前記化合物はドキシサイクリンである、先の請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項7】 前記疾患は慢性症状である、先の請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項8】 前記疾患はCOPD、慢性気管支炎、肺気腫、喘息、嚢胞性線維症またはCOPD関連肺癌である、先の請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項9】 前記疾患は本質的に抗生物質要求性感染症でない、先の請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項10】 前記治療は、気道細菌叢(flora)に影響を与えない、先の請求項のいずれかに記載の使用。

(3)

特表2003-523393

【請求項11】 前記化合物が、ステロイド、PDE4阻害剤、交感神経模倣薬、抗コリン作用薬、気管支拡張剤、テオフィリン、エラスターゼ阻害剤、ロイコトリエンアンタゴニスト、および抗炎症剤から選択される更なる薬剤と組み合わせて、または同時に使用される、先の請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項12】 前記化合物は他の抗感染症剤と組み合わせて使用する、先の請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項13】 前記薬剤が、ドキシサイクリン20mg以下であるか、あるいは他の化合物の等効力を有する当量である量にて化合物を含む単位用量の形態である、先の請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項14】 前記量がドキシサイクリン10mg以下であるか、あるいは等効力を有する当量である、請求項13記載の使用。

【請求項15】 前記薬剤は吸入による投与に適している、先の請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項16】 前記薬剤は経口投与に適している、請求項1～14のいずれかに記載の使用。

【請求項17】 吸入装置による投与に適している、請求項1～6のいずれかに記載の化合物の処方剤。

【請求項18】 請求項13または請求項14に記載の薬剤の形態である、請求項17記載の処方剤。

【請求項19】 請求項17または請求項18に記載の処方剤を含む吸入装置。

【請求項20】 請求項13または請求項14に記載の単位用量の形態で、経口ルートからの投与に適している、請求項1～6のいずれかに記載の化合物の処方剤。

(4)

特表2003-523393

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は呼吸器疾患の治療に関する。

【0002】

(従来技術)

多くの呼吸器疾患は、気道の収縮を伴う急性効果による気体交換の低下を含む急性要素を有する。これは、感染、気管支収縮、過剰粘液および他のメカニズムによる。さらに、これは肺組織のより重症でかつ不可逆的破壊をしばしば伴う。これらの効果は組み合わせられて、肺機能の一樣の損失となり、その結果、低品位の生活および余命の短縮となる。このような疾患としては慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性気管支炎、肺気腫、喘息、嚢胞性線維症（CF）および肺癌が挙げられる。

【0003】

マトリックスメタロプロテイナーゼ酵素は、組織再生過程で中心的役割を果たすことが周知である。これらの酵素の阻害剤は、炎症性疾患（リウマチ性関節炎）、腫瘍および歯周炎を含む多くの治療指標において開発中である。MMP酵素のパプチド系阻害剤もまた、COPDを含む肺疾患の治療において試みられている。

【0004】

テトラサイクリン系抗生物質は周知の化合物類である。これらは通常、経口ルートから全身性抗生物質として投与される。主として、50mgまたはこれ以上の薬を含む錠剤またはカプセルが感染症治療のために毎日、短期間において投与される。COPDでは根本的な症状（感染性要素を含むであろう）は主として、気管支拡張剤を使用して治療する。

【0005】

ドキシサイクリンおよび他のテトラサイクリンは、MMP酵素の中程度の阻害剤として周知である。ドキシサイクリンはこの活性をもとに、歯周炎疾患の治療においても認可されている。

(5)

特表2003-523393

## 【0006】

米国特許第5,773,430号には、ある種の疎水性テトラサイクリン誘導体はセリンプロテアーゼおよびメタロプロテイナーゼを阻害することが記載される。CFは治療され得る症状の中に含まれる。テトラサイクリンの中では、「ドキシサイクリン」(sic)が言及されるが、このような化合物は、化学変性テトラサイクリン、特に4-デ(ジメチルアミノ)-テトラサイクリンと比べると不十分であると考えられている。

米国特許第5,789,395号には、テトラサイクリン化合物はNO産生を阻害すると記載される。

## 【0007】

(発明の開示)

本発明は、ある種のMMP阻害剤の実行可能な効力に関する初めての直接的証拠、および特にCOPDの治療でMMPおよびTIMPの調節因子としてのドキシサイクリンの有用性を提供する研究に基づく。特に、また驚くべきことに、ドキシサイクリンは肺癌を併発したCOPD患者から切除した患部組織に投与した場合、MMP酵素の濃度を調節することを見出した。この組織にドキシサイクリンを投与することは、COPDの組織破壊に関係する主要なMMPの濃度を低下させる。ドキシサイクリンは対照実験に比べて、MMP酵素濃度において有意な低下を示した。MMP濃度の減少は、類似した結合組織障害、例えば、関節炎および癌転移の組織破壊の進行遅延との直接的相関となることを示している。シャリンスキー(Shalinsky)ら、Invest. New Drugs (1998-9) 16(4): 303-13参照。

## 【0008】

驚くべきことに、MMP-9への影響に加えて生体内(in vivo)で、ドキシサイクリンはMMP-9の天然阻害剤であるTIMP-1の濃度の有意な増加を促進し、それによってMMP-9の効果を増強することが証明されている。臨床データはドキシサイクリンの作用の複数メカニズムをはじめて証明する。生体外(ex vivo)研究は、MMP-9発現/分泌の中程度であるが有用な阻害を示す。体内(in vivo)研究では、ドキシサイクリンはMMP-9の天然阻害剤(TIMP-1)の発現/分泌をも増加することを証明する。これらの性質が共同して、組

(6)

特表2003-523393

組織破壊関連疾患の治療において有効な用量にて、ドキシサイクリンに強力なMMP阻害活性を発揮させる。

#### 【0009】

さらに、経口投与のドキシサイクリンは肝臓で大規模に代謝され、初回通過代謝を避ける投与ルートから投与された場合、薬の肺濃度は、血漿中の濃度の10倍以下である。ポッカー(Bocker)ら、*Arzneimittelforschung* (1981) 31(12): 2116-7参照。さらに、経口ルートから投与した場合、ドキシサイクリンは非常に高いタンパク結合性を示し、したがって経口輸送は呼吸器疾患治療には最適でないことが知られている。吸入ルートによるCOPD治療において本発明のドキシサイクリン投与は、新規に発見されたMMP調整活性および患部組織の薬の高濃度を助長する利点を最大とし、血漿に結合して損失する血漿中の薬の暴露を最小化する。

#### 【0010】

これらの要因は共同して、薬の全体的暴露およびその抗菌性ならびに全身性副作用を含む望ましくない副作用を最小化する。BNF (Sept. 2000) 254-5およびPhysician's Desk Reference ed. 55 (2001) 1103 (Collagenex)および2537(Pfizer)参照。さらに、このような副作用はMMP阻害と併発する組織効果によって生じる。より具体的には、本発明では、経口ルートから使用する場合ですら、肺での集積が原因で薬は他のMMP仲介疾患の治療におけるよりも低い用量で使用する。

#### 【0011】

本発明では、ドキシサイクリンまたは他のテトラサイクリン系抗生物質が組織破壊を伴う呼吸器疾患の治療に使用される。より一般的には、ここに提供される情報に基づいて、活性薬剤は酵素分析において濃度100  $\mu$ M以下で、MMP1またはMMP2またはMMP8またはMMP9を50%以上阻害する阻害活性を有し、かつ、100  $\mu$ MでCOPD肺組織中でMMP1またはMMP2またはMMP8またはMMP9を未治療濃度の50%以下まで下方制御するもの、および／または毎日1回100mg繰り返し投与した後、COPD喀痰中のTIMP-1を未治療濃度の200%以上まで上方制御する、酵素分析において濃度100

(7)

特表2003-523393

$\mu\text{M}$ 以下で、MMP 1またはMMP 2またはMMP 8またはMMP 9を50%以上阻害する阻害活性を有するものである。

#### 【0012】

MMPおよびTIMPの役割の臨界は、ビグノラ(Vignola)ら、Am. J. Respir. Core Med. (1989) 158(6): 1945-50に説明される。セグラ(Segura)-バルデス(Valdez)ら、Chest (Mar 2000) 117(3): 684-94参照。

#### 【0013】

(発明を実施するための最良の形態)

本発明での使用に適した化合物は、標準的分析法およびここに提供される他の情報に基づいて当業者は容易に決定できる。例えば、テトラサイクリン系抗生物質を含むテトラサイクリン類は周知である。このような化合物の多くは開示され、抗生物質として試験されていて、本発明での使用に適している。ミッシャー(Mischer)、The Chemistry of the Tetracycline Antibiotics, Marcel Dekker, New York (1978) Chapter 6参照。その例としてはドキシサイクリン、テトラサイクリンおよびミノサイクリンが挙げられる。本発明での使用に好ましい活性薬剤はドキシサイクリンであり、この薬を実例として以下に説明する。

#### 【0014】

本発明で使用する化合物は、上記した阻害プロファイルの1つまたは両方を有する。このような第1プロファイルでは、所与の濃度はドキシサイクリンでは100  $\mu\text{M}$ 以下、好ましくは50  $\mu\text{M}$ 以下であり、その値は約20  $\mu\text{M}$ である。第2プロファイルでは、上方制御は、ドキシサイクリンでは200%以上、好ましくは500%以上であり、その値は約1000%である。本発明での使用に好ましい化合物は、これらの両方の臨界を満足し、例えば、少なくともドキシサイクリンのように活性である少なくとも1つの性質をする。

#### 【0015】

本発明での使用に好適な化合物の別な表現としては、その化合物はドキシサイクリン、ミノサイクリンまたはメタロプロテイナーゼ阻害活性を示し、かつ、哺乳動物系で実質的に抗菌活性を示さない化学変性テトラサイクリンである。このようなテトラサイクリンは米国特許第5,789,395号(この文献およびここに記載

(8)

特表2003-523393

される他の文献の内容は、参考として本明細書中に導入する）に記載される。

#### 【0016】

本発明での使用には、テトラサイクリン系抗生物質は吸入投与または経口投与用として処方し、組織破壊を伴う呼吸器疾患を罹患する患者へ投与する。この治療は急性感染性要素(acute infectious element)に対して処置してもよいが、COPDおよびCFを含む肺疾患のいくつかの形態に存在する根本的な組織破壊を治療するのに有効である。ある期間の治療後、感染低下が薬を抗感染薬として好適な用量で投与した場合に見られる。この用量および抗生物質として使用するに必要な用量よりも低い用量でも、組織破壊の割合は低下する。

#### 【0017】

吸入ルートからの薬の近代的輸送方法では、より低い肺へ投与することが可能となる。これは粉末または液体粒子処方術を使用して、粒子の性質（形、大きさおよび静電力を含む）を制御して実現する。好適な粒子径は $1\mu\text{m}$ まで、または $5\mu\text{m}$ までまたはそれ以上であり、意図する標的に依存する。このような制御は肺の中および低い肺までドキシサイクリン（実例として）を輸送するために使用することができ、そこで、そのMMP阻害活性のために進行中の組織破壊の速度を遅延および強力に可逆化させるであろう。

#### 【0018】

特に、肺での輸送に適した装置中でテトラサイクリンを処方し、肺へ局所的にそれらを輸送することが可能であることを見出した。これは、例えば噴霧器、多用量吸入器、乾燥粉末吸入器および加圧計量多用量吸入器などの当業者に公知である一連の(a range of)肺システムおよび処方技術を使用して実現することができるが、これらに限定されない。ドキシサイクリンなどのテトラサイクリン系抗生物質は、例えば、担体、賦形剤、界面活性剤などの1種または複数の従来の添加剤を使用して、吸入用に容易に処方することができる。

#### 【0019】

投与される活性薬剤の量は、疾患の性質および重症度、患者の症状および薬剤自体の能力などの通常の要素から決定する。これらの要素を当業者は容易に決定することができる。単なる実施例として、ドキシサイクリンの毎日の好適な吸入



(9)

特表2003-523393

用量は1mg～50mgである。その量は、気道細菌叢(f flora)でなんら効果的な変化を生じないように選択することができる。より具体的には、吸入1回当たりの用量は、20mg以下、好ましくは10mg以下、例えば5mg以下または2mg以下である。

#### 【0020】

さらに、活性薬剤は肺組織破壊部位で適当な薬濃度をもたらすいかなる経口ルートから投与してもよい。驚くべきことに、MMP低下効果は感染症を治療するために通例、使用する用量以下の用量で見られる。すなわち、50mg以下の用量（ドキシサイクリンの、または他の好適な薬の均等な量）は、COPDに見られる組織破壊を治療する経口ルートを使用することができる。より一般的には、経口用量は200mg以下、しばしば100または50mg以下であってもよく、25、10、5または1mg以下であってもよい。この目的では好適な処方剤は錠剤またはカプセルなどの単位用量である。

#### 【0021】

本発明の手段によって治療する症状は、例えばCOPD、慢性気管支炎、肺気腫、喘息、CFまたは肺癌であってもよい。これらの慢性症状であり、またこのような治療期間は一般的には感染症のみを治療するよりも長いであろう。治療期間は少なくとも2または4週間、一般的にはさらに長く、例えば数ヶ月または数年かかるであろう。

#### 【0022】

テトラサイクリン系抗生物質を他の薬剤と組み合わせてまたは同時に肺へ投与することが望ましい。これらは気管支拡張剤（例えば、サルメテロール(salmetrol)またはテルブタリンなどの $\beta$ 遮断薬、またはイプラトロピウムなどの抗コリン作用薬）、抗炎症剤（例えば、ブデソニドなどのステロイド、バクロメタゾンまたはフルチカソン、ロイコトリエンアンタゴニストおよびホスホジエステラーゼ4阻害剤）、抗トリブシン薬、または他の抗炎症剤である。いくつかの事例では、作用部位で個々の薬の特性に応じて、肺内で異なった放出速度を実現するために、薬を吸入装置内で別個に処方することが望ましい。

#### 【0023】

(10)

特表2003-523393

本発明の基礎となる研究がここに記載される。以下に示すデータは、ドキシサイクリンの複数の作用メカニズムを初めて証明する。体外(in vitro)研究は、MMP-9発現/分泌の中程度であるが有用な阻害を示す。体内(in vivo)研究は、ドキシサイクリンがMMP-9の天然阻害剤(TIMP-1)の発現/分泌をも増加させることを証明する。呼吸器疾患の治療において、驚くべきことにこれら2つの性質が共同してこそ、ドキシサイクリンに強力なMMP阻害活性を発揮させる。

#### 【0024】

##### 肺組織研究

本研究は、体外(in vitro)でヒト肺組織によるマトリックスメタロプロテナーゼ放出におけるドキシサイクリンの効果を評価するために行われた。

喫煙家として20年以上の喫煙歴を有するヒトから得た肺組織を切り刻み、ペニシリン、ストレプトマイシンおよびゲンタマイシンを含む無血清培地(RPMI 1640)(培養緩衝液)中で一夜インキュベートした。翌日、2~3断片(全重量50mg)を0.8ml培養緩衝液中に入れ、かつ、0.1mlドキシサイクリン(最終濃度 $10^{-4}$ ~ $10^{-9}$ Mとする)あるいは緩衝コントロールを添加した。

#### 【0025】

37℃で1時間インキュベートした後、この断片を0.1mlの緩衝コントロール(未刺激断片)及び1000U/mlインターロイキン-1(最終濃度100U/mlのIL-1)のいずれかで処理した。次いで、この断片を24時間、インキュベートし、上清を回収した。組織を秤量して、-70℃で貯蔵した。

#### 【0026】

上清中に放出されたMMPおよびTIMPは、市販のELISA(Amersham)を使用して測定した。その値は肺組織1mg当たりのMMP/TIMPのngとして表した。

#### 【0027】

##### ヒトの研究

これは用量をオープンラベルであって用量を増加させる交差研究であった。慢

(11)

特表2003-523393

性閉塞性肺疾患（COPD）である適当な患者は、基線で評価する呼吸機能を示し、かつ、MMPおよびドキシサイクリン濃度のために痰および血液を提供した。次いで、彼らに50mg、100mgおよび200mgのドキシサイクリンカプセルを上昇順序で3日間、与えた。各治療期間の終わりに、別な呼吸機能評価を行ない、痰と血液試料についてMMP、TIMP-1およびドキシサイクリン濃度を分析した。本研究の各治療期間の間には、4日間のウォッシュアウト(wash out)期間をもうけた。

放出されたMMPおよびTIMPは肺組織研究で上記した市販ELISAを使用して測定した。

#### 【0028】

##### MMP-1法の詳細

MMP-1濃度は、Amersham Pharmacia Biotech UK Limited, Amersham Place, Little Chalfont, BUCKS HP7 9NAの酵素結合免疫吸着検定(Elisa)プレート（コードNo.RPN2610）によって分析される。

#### 【0029】

酵素結合免疫吸着検定は製造者の指示に従って実行する。

##### 詳細

- ・この酵素結合免疫吸着検定は全MMP-1に対して特異的であり、プロMMP-1、活性MMP-1およびMMP-1/TIMP-1複合体を認識する。
- ・範囲：6.25～100ng/ml
- ・感度：1.7ng/ml
- ・細胞培養物、血清および血漿試料を使用するのに適している。
- ・時間：5.5時間プロトコール
- ・-15～-30℃で貯蔵

#### 【0030】

##### MMP-2法の詳細

MMP-2濃度は、Amersham Pharmacia Biotech UK Limited, Amersham Place, Little Chalfont, BUCKS HP7 9NAの酵素結合免疫吸着検定(Elisa)プレート（コードNo.RPN2617）によって分析される。

(12)

特表2003-523393

### 【0031】

酵素結合免疫吸着検定は製造者の指示に従って実行する。

詳細

・この酵素結合免疫吸着検定はプロMMP-2に対して特異的であり、遊離プロMMP-2、およびTIMP-2と結合するMMP-2を認識するが、MMP-2の活性型を認識しない。MMP-1、3、7、8、9およびMT1-MMPとの交差反応なし。

- ・範囲：1.5～24 ng/ml
- ・感度：0.37 ng/ml
- ・細胞培養物、血清、血漿および組織試料を使用するのに適している。
- ・時間：～3.5時間プロトコール
- ・-15～-30℃で貯蔵

### 【0032】

MMP-9法の詳細

MMP-9濃度は、Amersham Pharmacia Biotech UK Limited, Amersham Place, Little Chalfont, BUCKS HP7 9NAの酵素結合免疫吸着検定(Elisa)プレート(コードNo.RPN2614)によって分析される。

### 【0033】

酵素結合免疫吸着検定は製造者の指示に従って実行する。

詳細

・この酵素結合免疫吸着検定は遊離プロMMP-9およびTIMP-1と結合したプロMMP-9に対して特異的である。プロMMP-1、2、3、TIMP-1および2との交差反応なし。

- ・範囲：1～32 ng/ml
- ・感度：0.6 ng/ml
- ・細胞培養上清および血漿試料を使用するのに適している。
- ・時間：～4時間プロトコール
- ・-15～-30℃で貯蔵

### 【0034】

(13)

特表2003-52393

## TIMP-1法の詳細

TIMP-1濃度は、Amersham Pharmacia Biotech UK Limited, Amersham Place, Little Chalfont, BUCKS HP7 9NAの酵素結合免疫吸着検定(Elisa)プレート(コードNo.RPN2611)によって分析される。

## 【0035】

酵素結合免疫吸着検定は製造者の指示に従って実行する。

## 詳細

・この酵素結合免疫吸着検定は全TIMP-1、遊離TIMP-1およびMMPに結合したTIMP-1に特異的である。

・範囲：3.13～50 ng/ml

・感度：1.25 ng/ml

・細胞培養上清、血清および血漿試料を使用するのに適している。

・時間：4～5時間プロトコール

・-15～-30℃で貯蔵

## 【0036】

## 【表1】

表I MMP-1の肺組織研究

IL-1β比%		IL-1比%	
+10 <sup>-4</sup> dox	24.05	+10 <sup>-4</sup> dox	14.75
+10 <sup>-6</sup> dox	84.10	+10 <sup>-6</sup> dox	61.47
+10 <sup>-8</sup> dox	76.50	+10 <sup>-8</sup> dox	51.87

## 【0037】

## 【表2】

(14)

特表2003-523393

表 II MMP-2 の肺組織研究

コントロール比%		IL-1 比%	
+10 <sup>-4</sup> dox	34.34	+10 <sup>-4</sup> dox	49.23
+10 <sup>-6</sup> dox	219.33	+10 <sup>-6</sup> dox	86.86
+10 <sup>-8</sup> dox	101.47	+10 <sup>-8</sup> dox	95.75

【0038】

【表3】

表 III MMP-9 の肺組織研究

コントロール比%		IL-1 比%	
+10 <sup>-4</sup> dox	39.36	+10 <sup>-4</sup> dox	51.04
+10 <sup>-6</sup> dox	118.84	+10 <sup>-6</sup> dox	99.29
+10 <sup>-8</sup> dox	113.57	+10 <sup>-8</sup> dox	127.04

【0039】

【表4】

表 IV TIMP-1 の肺組織研究

コントロール比%		IL-1 比%	
+10 <sup>-4</sup> dox	44.49	+10 <sup>-4</sup> dox	75.47
+10 <sup>-6</sup> dox	182.40	+10 <sup>-6</sup> dox	508.92
+10 <sup>-8</sup> dox	172.02	+10 <sup>-8</sup> dox	461.92

【0040】

【表5】

(15)

特表2003-523393

表V MMP-9及びTIMP-1のヒト研究

日	コントロール比%	
	MMP-9	TIMP-1
4	39.43	116.24
8	12.85	1101.03
11	29.17	1528.49
15	22.41	974.24
18	29.03	1173.36
平均	26.58	978.67

## 【0041】

肺組織研究は、 $10^{-6}$ ドキシサイクリンで治療した肺組織がMMP-1、2および9において劇的な減少を示すことを明らかにする。

ヒト患者研究は、MMP-9活性において73%の低下およびTIMP-1において10倍の増加を示す。

(15)

特表2003-523393

【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成14年2月26日(2002.2.26)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 組織破壊を伴う呼吸器疾患治療用薬剤の製造のためのドキシサイクリンの使用。

【請求項2】 前記疾患が慢性閉塞性肺疾患(COPD)、肺気腫、慢性喘息、嚢胞性線維症またはCOPD関連肺病である、請求項1に記載の使用。

【請求項3】 前記疾患がCOPDである、請求項2に記載の使用。

【請求項4】 前記疾患が本質的に抗生物質要求性感染症を有していない、先の請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項5】 前記治療は気道細菌叢(f flora)に影響を与えない、先の請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項6】 ドキシサイクリンが、ステロイド、PDE4阻害剤、交感神経模倣薬、抗コリン作用薬、気管支拡張剤、テオフィリン、エラスターゼ阻害剤、ロイコトリエンアンタゴニスト、および抗炎症剤から選択される別の薬剤と組み合わせられるか、あるいは同時に使用される、先の請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項7】 ドキシサイクリンが他の抗感染症剤と組み合わせて使用される、先の請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項8】 前記薬剤が20mg以下のドキシサイクリンを含む単位用量の形態である、先の請求項のいずれかに記載の使用。

【請求項9】 単位用量が10mg以下のドキシサイクリンを含む、請求項8記載の使用。

【請求項10】 前記薬剤は吸入による投与に適している先の請求項のい



(17)

特表2003-523393

れかに記載の使用。

【請求項11】 前記薬剤は経口投与に適している、請求項1～9のいずれかに記載の使用。

【請求項12】 吸入装置による投与に適したドキシサイクリンの処方剤。

【請求項13】 請求項8または請求項9記載の薬剤の形態である、請求項12記載の処方剤。

【請求項14】 請求項12または請求項13記載の処方剤を含む吸入装置。

【請求項15】 請求項8または請求項9記載の単位用量の形態で経口ルートから投与するのに適したドキシサイクリン処方剤。

(18)

特表2003-523393

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 P2. International Application No.  
PCT/GB 01/00814

 A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K31/65 A61P35/00 A61P11/00 A61P11/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

 Abstract documentation searched (classification systems followed by classification symbols)  
IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than abstracts: documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPQ-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, MEDLINE, CANCERLIT

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with abridgement, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
X	US 5 789 395 A (ABRAMSON STEVEN B ET AL) 4 August 1998 (1998-08-04) cited in the application	1-11
Y	* see claims 1, 3, 4 and 8, col. 7 line 58 to col. 8 line 3, col. 4 lines 4-15 *	1-20
X	WO 98 52575 A (CHADA KIRAN K; UNIV COLOMBIA (US); ARMIENTO JEANINE M D (US)) 26 November 1998 (1998-11-26)	1-5, 7-10, 15-18
Y	* see cl. 1, 4-6, 10, pages 12, 23 and 25 *	1-20
X	WO 00 09492 A (LETAVIC MICHAEL ANTHONY ; MCCLURE KIM FRANCIS (US); NOE MARK CARL ( ) 24 February 2000 (2000-02-24)	1-3, 7, 8, 11, 16
	* see cl. 1, cl. 52, page 2 line 24 and pages 24-25 *	

-f--

☒ Further documents are listed in the continuation of part C.☒ Further literature references are listed in annex

## \* Special categories of cited documents \*

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* documents which may have caused on priority claim(s) or which are cited to establish the publication date of another document or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, e.g., exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*S\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention
- \*X\* documents of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*Z\* dependent member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 May 2001

Date of mailing of the international search report

05/06/2001

 Name and address of the ISA  
European Patent Office, P.O. Box 5540 Patankowsky 2  
811 - 2000 HV Rijswijk  
Tel: +31-70-340-2046, Fax: 31-651 epo nl  
Fax: +31-70-340-3010

Author's name

Marckling, V

Form PCT/ISA/210 (second sheet) July 1999

page 1 of 2

(19)

特表2003-523393

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Patent Application No.  
PCT/GB 01/00814

C. (continued) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Division of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant section No.
X	US 5 773 430 A (RAMAMURTHY MUNGAVARAM S ET AL) 30 June 1998 (1998-06-30) cited in the application * see cl.1-2, cl.14, col.6 and col.1 lines 29-31 *	1-5, 7-10, 13, 14, 16
X	US 5 856 315 A (DACKER JOSEPH M ET AL) 5 January 1999 (1999-01-05) * see col.1, col.4 lines 33-37, col.5 lines 13-14, col.6 lines 4-10 *	1-5, 7-11, 16
X	WO 99 16441 A (GRAMS FRANK; BRUNNER ALFRED (DE); KRELL HANS WILLI (DE); ROCHE DIA) 8 April 1999 (1999-04-08) * see pages 1 and 18, page 15 lines 26-27 and cl.9 *	1-3, 7-10, 16

1

Form PCT/IB/01/000000 (version of 2000/01/01) July 1999

page 2 of 2

(20)

特表2003-523393

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Search Application No.

PCT/JP 01/00814

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5789395 A	04-08-1998	AU 718234 B	13-04-2000
		AU 4080897 A	19-03-1998
		EP 0966525 A	29-12-1999
		US 5919775 A	06-07-1999
		WO 9808480 A	05-03-1998
WO 9852575 A	26-11-1998	AU 7688998 A	11-12-1998
WO 0009492 A	24-02-2000	AU 4925099 A	06-03-2000
US 5773430 A	30-06-1998	AU 6669898 A	29-09-1998
		EP 0975349 A	02-02-2000
		WO 9840079 A	17-09-1998
US 5856315 A	05-01-1999	US 5843925 A	01-12-1998
WO 9916441 A	08-04-1999	AU 9747098 A	23-04-1999

Form PCT/ISA/210 (second sheet, July 1999)

(21)

特表2003-52393

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F i	ターム(参考)
A 6 1 P 35/00		A 6 1 P 35/00	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, G M, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, T Z, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, B Z, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, J P, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, R O, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72)発明者	リチャーズ、アンドリュース ジョン マク グラスハン イギリス国 シービー10 1エックスエル エセックス、サフラン ウォールデン、 リトル チェスターフォード、チェスター フォード リサーチ パーク、アラキス リミテッド		
(72)発明者	バニスター、ロビン マーク イギリス国 シービー10 1エックスエル エセックス、サフラン ウォールデン、 リトル チェスターフォード、チェスター フォード リサーチ パーク、アラキス リミテッド		
(72)発明者	チャップリン、シャロン アデル イギリス国 シービー10 1エックスエル エセックス、サフラン ウォールデン、 リトル チェスターフォード、チェスター フォード リサーチ パーク、アラキス リミテッド		
Fターム(参考)	4C084 AA16 MA52 MA55 MA56 NA14 ZA592 ZB132 ZB262 ZC202 4C086 AA01 AA02 CB07 DA29 ZA59 ZB13 ZB26 ZC20		